

学校编码: 10384

密级_____

学号: 24520081153455

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

板蓝根组酸化合物联合共刺激分子阻断延长预致敏小鼠心脏移植存活时间的研究

**Isatis tinctoria L. combined with costimulatory molecules
blockade prolongs survival of cardiac allografts in alloanti-
gen-primed mice**

康向朋

指导教师姓名: 刘忠臣、齐忠权 教授

专 业 名 称: 外科学

论文提交日期: 2011 年 5 月

论文答辩日期: 2011 年 月

2011 年 5 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下，独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已发表的研究成果，均在文中以适当方式明确标明，并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范（试行）》。

另外，该学位论文为（免疫抑制剂）课题（组）的科研成果，获得（齐忠权教授）课题（组）经费或实验室资助，在（厦门大学器官移植研究所）实验室完成。（请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称，未有此项声明内容的，可以不做特别声明。）

声明人（签名）：

2011 年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国硕士、博士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其他方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

☐ 1、经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

☒ 2、不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

2011 年 月 日

目 录

中文摘要	III
英文摘要	IV
第一章 绪 论	1
1.1 同种异型移植排斥反应的特点	1
1.2 记忆性细胞的作用、产生及表型	2
1.2.1 记忆性细胞的作用	2
1.2.2 记忆性细胞产生过程及表型	3
1.3 目前常见免疫抑制剂及机制	5
1.3.1 常用化学免疫抑制剂	5
1.3.2 共刺激分子阻断剂	6
1.3.3 特色中药免疫抑制剂	7
1.4 本文研究的目的、意义及内容	9
第二章 板蓝根组酸化合物体外对记忆性 T 细胞增殖的影响	10
2.1 材料与方法	10
2.1.1 材料	10
2.1.2 方法	11
2.2 结果	16
2.2.1 对记忆性 CD4 ⁺ T、CD8 ⁺ T 细胞增殖反应的影响	16
2.3 讨论与结论	17
第三章 联合用药对预致敏小鼠心脏移植生存期的影响	19
3.1 材料与方法	19
3.1.1 材料	19
3.1.2 方法	20
3.2 结果	22
3.2.1 联合用药对预致敏小鼠心脏移植存活时间及体重的影响	22
3.3 讨论与结论	23
第四章 联合用药延长移植存活时间的免疫学机制	25

4.1 材料与方法	25
4.1.1 材料	25
4.1.2 方法	26
4.2 结果	36
4.2.1 各组移植物的病理学分析及评分	36
4.2.2 各组移植植物中相关基因表达水平	37
4.2.3 各组脾记忆性、调节性 T 细胞表达水平	38
4.2.4 各组脾 T 细胞同种异型应答能力	39
4.2.5 各组血清同种异型抗体表达水平	40
4.3 讨论与结论	41
第五章 结论与展望	44
附录	46
参考文献	53
致 谢	65

Table of Contents

Chinese Abstract	III
English Abstract	IV
Chapter 1 Introduction	1
1.1 The features of allograft rejection	1
1.2 The role, develop and phenotypes of memory cells	2
1.2.1 The role of memory cells	2
1.2.2 The develop process of memory cells and phenotypes	3
1.3 The common immunosuppressive agents	5
1.3.1 Chemmical immunosurpression	5
1.3.2 Costimulatory molecules blocking agents	6
1.3.3 Characteristic immunosuppressive agents in TCM	7
1.4 Purpose and content of this studies	9
Chapter 2 The effect of Acids from Isatis tinctoria L. on memory cells in vitro	10
2.1 Materials and methods	10
2.1.1 Materials	10
2.1.2 methods	11
2.2 Results	16
2.2.1 Effect on the proliferation of memory CD4 ⁺ 、CD8 ⁺ T cells	16
2.3 Discussion and Conclusion	17
Chapter 3 Effect of combination strategy on cardiac allograft rejection in alloantigen-primed mice	19
3.1 Materials and methods	19
3.1.1 Materials	19
3.1.2 methods	20
3.2 Results	22
3.2.1 Allografts survival time and body weight changes in graft recipients	22
3.3 Discussion and Conclusion	23

Chapter 4 The immunosuppressive study of Compound K in cardiac allograft rejection in alloantigen-primed mice	25
4.1 Materials and methods	25
4.1.1 Materials	25
4.1.2 methods	26
4.2 Results	36
4.2.1 Heart graft histopathology detection and rating result	36
4.2.2 Detection of relative key genes expression within the allografts	37
4.2.3 Proportion of memory and regulatory T cells in spleens of recipients ...	38
4.2.4 The intensity of alloresponse of T cells in spleens of recipients	39
4.2.5 Detection expression level of alloantibodies in the recipients' serum	40
4.3 Discussion and Conclusion	41
Chapter 5 Conclusion and Outlook	44
Appendices	46
References	53
Acknowledgements	65

摘要

目的：这项研究的目标一是检测板蓝根化合物 K 对异型抗原预致敏小鼠脾脏中记忆性 T 细胞的体外同种反应性增殖强度的影响，目标二是检测 K 与效应性 T 细胞共刺激阻断剂联用，对二次同种异体心脏移植物存活时间的影响。目标三是探讨化合物 K 对二次同种异体心脏移植物可能的保护机制。

方法：皮肤移植小鼠再次心脏移植构建小鼠预致敏同种异体心脏移植模型，后联合应用板蓝根化合物 K 和共刺激通路阻断剂，观察移植物生存期的改变，并从记忆性 T 细胞和记忆性 B 细胞两个角度探讨其可能的作用机制。

结果：1、在体外试验中，我们发现化合物 K 可明显抑制异型抗原预致敏小鼠脾脏中记忆性 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞的同种异体反应强度。2、在体内试验中，我们发现板蓝根化合物 K 对异型抗原预致敏小鼠中心脏移植物的保护作用不明显，但与 anti-CD154、anti-LFA-1 抗体联合应用可以明显延长移植物的存活，且停药后移植物迅速发生排斥。3、联合用药对移植物淋巴细胞浸润、炎症因子分泌以及脾脏记忆性 T 细胞的数量和功能均有明显抑制作用。4、化合物 K 与共刺激分子阻断剂 (Ab) 联合应用可明显降低受者血清中同种异型抗体的水平，而单独应用 K 组无此作用。

结论：化合物 K 具有体外抑制 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 记忆性 T 细胞增殖的能力，与共刺激阻断剂联用可明显延长异型抗原预致敏小鼠中二次心脏移植物存活时间，减轻移植物中淋巴细胞浸润程度，明显降低移植物中炎性细胞因子 (eg. IL-2, IFN- γ) 产生水平，明显减弱脾脏 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 记忆性 T 细胞的数量和同种异体反应强度，明显减少血清中同种异型抗体表达水平。

关键词：化合物 K，记忆性 T 细胞，异型抗原预致敏小鼠

Abstract

Objective: The objectives of this study were three-fold. We wanted to first to determine whether the compound K could reduce memory T cell proliferation in a mixed lymphocyte reaction (MLR); second, to determine whether compound K combined with anti-CD154 and anti-LFA-1 mAbs could reduce the accelerated rejection response in alloantigen-primed mice model; and third, to investigate the mechanism of action of compound K both in vitro and in vivo.

Materials and methods: Full-thickness BALB/c trunk skin tissues (circular pieces, diameter= 1.2 cm) were engrafted onto the lumbar region of B6 mice, and recipients that had rejected BALB/c skin 4 weeks after transplantation were defined as alloantigen-primed mice. Hearts from the donor mice were transplanted to the neck vessels of the alloantigen-primed B6 recipients using a non-suture cuff technique. After the transplant, we treated the mice with costimulatory blockade and compound K to inhibit the activation of both effect and memory T cells. Furthermore, we studied the effects by comparing the mean survival time (MST) of the cardiac grafts and the possible mechanisms were evaluated.

Results: 1. We found that compound K significantly inhibited CD4⁺ and CD8⁺ memory T cells proliferation in a mixed lymphocyte reaction (MLR). 2. In vivo, compound K combined with anti-CD154 and anti-LFA-1 monoclonal antibodies (mAbs) significantly extended the survival time of heart grafts in alloantigen-primed mice with no obvious toxic side effects. 3. Compound K works by reducing the expression of both IL-2 and IFN- γ within the graft. Compound K can also inhibit the alloresponses of memory T cells. 4. Compound K combined with anti-CD154 and anti-LFA-1 mAbs significantly reduced the level of alloantibodies in the serum.

Conclusions: Compound K combined with anti-CD154 and anti-LFA-1 mAbs, can significantly prolong the survival time of heart grafts in alloantigen-primed mice. compound K works by reducing the expression of both IL-2 and IFN- γ within the graft, rather than enhancing expression of Tregs, to allow prolonged graft survival times. Furthermore, compound K inhibited the in vitro alloresponses of memory T cells and could reduce the level of alloantibodies in the serum of alloantigen-primed mice.

Keywords: Compound K, memory T cells, Alloantigen-primed mice

厦门大学博士论文摘要库

第一章 绪 论

1.1 同种异型移植排斥反应的特点

揭开排斥反应这个谜团的是英国医学生物学家彼得·梅达沃^[1]。梅达沃早年在英国从事动物生理学的一些基础研究。第二次世界大战爆发，受英国政府委托，梅达沃开始研究烧伤患者植皮手术。不久，作为主管医生梅达沃接触到一些在轰炸中被严重烧伤的患者，梅达沃知道深度大面积的烧伤是不可能自行痊愈的，他提出用别人的皮肤进行植皮手术，但这种方法很快就否定了，因为当时医学认为，从一个人身上取下的皮肤不可能在另一个人身上永久存活，除非恰好发生在同卵双胞胎上，这使梅达沃意识到，人体对外来的异物有敏锐的识别能力。此后，他投入了很多时间和精力来研究人体怎样发现自体皮肤和异体皮肤之间的区别，他为一位女烧伤患者移植了两种皮肤，一种是从志愿者身上取下的皮肤，一种是从患者本人身上取下的皮肤。起初，这两种皮肤的生长没什么差别，但是几天以后，来自志愿者捐献的皮肤便受到了排斥，梅达沃想知道，如果从同一个志愿者再取下第二批皮肤进行移植，结果会是怎样，试验显示，第二批异体移植的皮肤立刻遭到了身体的排斥。通过观察动物模型可以发现同样的现象，当初次移植被机体排斥后再次接受来源于同一供者移植器官时会发生更加强烈的排斥反应（称作“二次排斥反应”）^[2-3]。

随着医学的发展进步，根据供受者间免疫遗传背景的差异，可将移植术分为如下类型^[4]：1、自体移植（autograft），指将受者自身的组织移植到受者；2、同种同基因移植（syngraft），指遗传背景完全相同个体间（同卵孪生子或近交系动物）的移植；3、同种异基因移植（allograft），指同一动物种属内遗传背景不同个体间的移植，如人→人移植；4、异种移植（xenograft），指不同动物种属个体间的移植，如猪→人移植。人类同种异基因移植，又称同种异体移植，是临床上最常见的移植类型。借助于小鼠皮肤移植试验，已经获得如下证据：1、自体移植和同种同基因移植不发生移植排斥，而同种异基因移植必然发生移植排斥反应，表明移植排斥反应具有识别“自我”与“非我”的特性；2、首次进行同种异型皮肤移植的小鼠，于术后第 10~13 天出现排斥（即首次排斥），而应用同一供者皮肤对同一受者进行再次皮肤移植，则术后第 6~8 天

即出现排斥（即再次排斥），明显短于首次排斥反应发生的时间，表明移植排斥具有免疫记忆特性；3、应用遗传学上与首次移植供者无关的供者（第三者）皮肤，对已经历首次移植排斥的受者进行移植，则受者于术后第 10~13 天（而非第 6~8 天）才对该移植物产生排斥，表明移植排斥的免疫记忆为供者抗原特异性。

1.2 记忆性细胞的作用、产生及表型

1.2.1 记忆性细胞的作用

器官移植已经从基础试验中的概念转变成临床司空见惯的事情。虽然接受器官移植的病人的预后和移植器官的存活时间已经有了明显改善，但是排斥反应及终身免疫抑制治疗的并发症仍然是临床上需要面对的严重问题^[5]。经典的免疫反应常常会导致抗原特异性 T 细胞和 B 细胞大量的克隆增殖，而后分化为效应性细胞。机体内大多数的效应性细胞在免疫反应的最终阶段会凋亡，但是其中的一些细胞存活下来就形成长期存在于宿主体内的记忆性细胞^[6]。近年来通过人和动物模型的研究表明，记忆性 T 细胞是免疫系统抵御外来病原体的重要组成部分，在宿主再次受到相同的传染性病原体侵袭时记忆性 T 细胞可以迅速并且有效的控制感染从而发挥保护宿主的作用^[7]。因而免疫反应的记忆性可以描述为当机体再次遇到相同抗原刺激时所产生的更加迅速和强大的免疫反应。从这个意义上讲，它是机体整体或者说免疫系统发挥效应的模式。记忆性细胞表达不同的细胞表面标志物，并且有研究表明它们发挥免疫反应的途径亦区别于初始性细胞^[8]。

尽管记忆性细胞是机体抵御外来病原体起保护作用的重要组成部分，但是在移植领域，却因为记忆性细胞针对供者抗原特异性的免疫反应减少了移植器官或移植组织的存活时间而使其成为此领域的一大障碍^[9]。相比较于初始性 T 细胞，记忆性 T 细胞的活化需要较少的抗原并且这种激活不依赖于细胞共刺激分子，记忆性 T 细胞将以更加快的速度分化为效应性细胞^[10-12]，因此在器官移植排斥反应中更难以抑制它们的增殖和诱导移植耐受^[5,7,9]。据报道在成年人外周血中百分之四十到百分之五十的 T 细胞有记忆的表型^[13-14]。

通过对在临床上接受器官移植患者调查分析得出, 患者外周血中记忆性 T 细胞所占的比例大小与急性免疫排斥反应的发生率和严重程度、移植器官的存活时间的长短和功能的好坏以及慢性排斥反应的发生都有着极其密切的关系^[15]。

另外有试验证实, 记忆性 B 细胞分泌的同种异型抗体在预致敏小鼠心脏移植中也发挥重要作用^[16]。有研究指出通过直接和间接识别途径产生免疫反应作用的记忆性 CD4⁺ T 细胞不仅仅其自身对共刺激分子阻断剂的治疗方案有抵抗力, 并且通过诱导供者特异性 CD8⁺ T 细胞的分化增殖及 B 细胞的免疫反应来共同导致移植物的排斥^[7]。

1.2.2 记忆性细胞的产生及表型

由于初次移植、输血、怀孕等直接由同种异型抗原刺激导致移植患者体内记忆性 T 细胞的生成^[17-18], 除此之外还有一些个体通过异种免疫获得异种特异性记忆性 T 细胞, 例如连续暴露于外周环境中的细菌和病毒病原、与同种异基因 MHC 分子发生的交叉反应等^[19-20]。目前临床移植诱导耐受的方案中, 常应用抗 T 细胞球蛋白 (ATG、ATGAM 和 ALS) 或 anti-CD52 抗体清除 T 细胞。清除移植受体体内包括同种异体反应性 T 细胞在内的绝大部分 T 细胞以达到预防移植后急慢性排斥反应改善患者预后延长移植器官的存活时间和功能, 有助于诱导耐受的目的。然而一些临床与基础试验结果集中表明, 免疫排斥的风险依然存在于淋巴细胞清除疗法、次级淋巴细胞清除之后所诱导的通过稳定性增殖途径获得的记忆性细胞的作用之中^[21-23]。有人报道了在啮齿类动物中产生记忆性 T 细胞的途径, 即接受淋巴细胞清除治疗的啮齿类动物体内会通过稳定性增殖获得记忆性 T 细胞, 这些细胞同样大部分都具有在同种异型免疫反应被激活的能力^[21]。在临床上 I 型糖尿病患者接受胰岛移植后按照埃德蒙度方案 (IL-2 受体单抗诱导、小剂量他克莫司、雷帕霉素治疗) 给药治疗。这一免疫抑制方案虽然清除了相关 T 细胞但却在受者血清中发现 IL-7、IL-15 升高, 这种情况导致 T 细胞的增殖和分化。而随着 CD45RO⁺ 记忆性 T 细胞稳态增殖, 其中 GAD-65 自体反应性记忆性 T 细胞也同时进行着稳态增殖^[24]。从以上的叙述可以看出记忆性细胞的产生可以有诸多途径, 同样对人类来讲供者特异性记忆性细胞也不一定必须通过同种异型抗原的预致敏才能产生。

初次暴露于外来抗原的初始性 T 细胞大量增殖分化成具有浸润感染组织、清除外源微生物功能的效应性 T 细胞，在病原体清除以后大多数的效应性 T 细胞发生细胞凋亡，部分形成抗原接触性的记忆性 T 细胞^[9]。有研究指出 IL-7 是初始免疫反应效应性细胞存活及其向记忆性细胞分化的关键因素^[25-26]。相比较而言，IL-2 在记忆性 T 细胞的形成及存活阶段分别具有不同的作用。一方面，IL-2 通过提高 IL-7 受体的表达水平来促进 CD4⁺ 记忆性 T 细胞的生成并且如果在 T 细胞的激活过程中存在 CD8⁺ 记忆性 T 细胞则还会诱导其的增殖^[27-28]。另一方面，IL-2 干预 CD8⁺ 记忆性 T 细胞的稳定性增殖^[27]，并且有报道说 CD8⁺ 记忆性 T 细胞的稳定存活由 IL-15 来维持^[29-30]。真正的记忆性细胞（分子水平通过基因测定，在细胞水平通过对抗原反应能力是否最强判定）直到 T 细胞针对急性感染发挥免疫作用的衰退期，即发生初次免疫的几星期之后才会产生^[31]。由此可见记忆性细胞的产生依赖于初始 T 细胞对抗原的初始免疫反应在克隆性增殖阶段 T 细胞的大量增加^[32]。

如何区分记忆性 T 细胞和其他效应性、初始性 T 细胞成为我们研究其在免疫排斥反应中首先要解决的问题之一。除了我们所通常了解到的记忆性 T 细胞在遇到抗原刺激时具有较效应性 T 细胞更加迅速和反应程度更加强烈的免疫反应这一功能学上的特性之外，记忆性 T 细胞的鉴定通常通过表达在细胞表面的分子，细胞活化的标志物以及组织归巢受体等^[9]。众所周知，初始性 T 细胞在体内主要通过淋巴循环来分布，然而记忆性 T 细胞则在淋巴组织和非淋巴组织中均有分布^[33-34]。通过记忆性 T 细胞表面表达的归巢受体、记忆性 T 细胞在体内的组织分布以及它的功能特性综合考虑可以将记忆性 T 细胞分为两大群^[35-36]。在这一分类方法当中，细胞表面高表达归巢受体 CD62L 和 CCR7 分子并且在功能上常常优先移行到二级淋巴器官以及具有稳定性增殖的潜力和在再次遇到抗原刺激时能够迅速分化为效应性细胞参与免疫反应的记忆性 T 细胞称作中央型 T 细胞。而另外一种记忆性 T 细胞的亚群则是与中央型 T 细胞从细胞表面标志物到组织分布、从功能性质到在免疫反应中的作用特点都是完全不同的。即细胞表面低表达 CD62L 和 CCR7 归巢受体，主要存在分布于非淋巴组织当中并主要发挥具有对病原体的监督作用，并且这些效应型记忆性 T 细胞具有不依赖于二级淋巴组织即可发挥针对病原体的迅速而强大的免疫效应作用^[37-39]。Wherry 等研究发现，中央型 T 细胞和效应型 T 细胞相比，在体内存活的时间更

长并且能更有效地介导保护性免疫反应。受外来抗原刺激后, $CD62L^+$ T 细胞转变为 $CD62L^-$, 表明中央型 T 细胞能发育为效应性 T 细胞或效应型 T 细胞。抗原清除后, 效应型 T 细胞又会转变为中央型 T 细胞^[40]。

值得注意的是, 传统惯例上用于初始性 T 细胞标记的细胞表面分子, 例如 $CD62L$ 和高分子量的 $CD45$ 亚型在晚期记忆性 T 细胞也有表达^[41-43]。进一步的讲, 细胞表面标志物并非特异性的, 例如, 在记忆性和效应性 T 细胞均高表达 $CD44$ ^[44], 同样的情况, 初始性和记忆性 T 细胞都低表达 $CD25$ ^[8,45]。因此最佳鉴定的记忆性 T 细胞群的方案是将一系列细胞表面分子标志物及细胞功能特性的综合考虑。

1.3 目前常见免疫抑制剂及机制

1.3.1 常用化学免疫抑制剂

1970 年, 瑞士一个药厂研究人员在挪威度假时, 发现一块颜色奇特的物质, 出于职业习惯, 他随手带走了一小袋土壤。他绝没有想到正是这袋土壤演绎出医药化学史上一段传奇的故事。很快, 这袋土壤出现在山德士药厂的免疫试验室里, 研究人员从这袋土壤样品里分离出一种新的真菌菌株, 数字代号为 24556, 它就是日后轰动医学界改写了移植历史的环孢素, 山德士药厂免疫实验室主任金博尔教授通过大量的动物试验发现了 24556 抑制免疫的奇特功效。1976 年 4 月, 在英国免疫学会会议上, 他报告了这一惊人发现, 消息引起了剑桥大学罗伊·卡恩教授的极大兴趣, 24556 被送到剑桥并在那里进行了动物试验, 结果是爆炸性的: 使用环孢素的动物比使用传统免疫抑制剂的动物平均存活时间超过 10 倍。1978 年 10 月, 在罗马召开的第 17 届国际移植协会大会上, 罗伊·卡恩教授的试验报告再次证明了这种药物的神奇效果。在环孢素问世之前的 20 世纪六七十年代, 器官移植在很多研究中心进行过尝试, 但只有 1/4 的患者能够活到 1 年以上, 一种外科手术或治疗措施, 如果他 1 年成活率不到一半的话, 就很难在临床上推广, 卡恩因为在器官移植免疫学的突出贡献, 被称为免疫抑制剂之父。很快, 环孢素在美国许多医院被用于临床, 在那里, 这种药物同样取得了一连串优异成果, 环孢素的出现使人体器官移植进入了一个黄金时代。这种药品在全世界得到了广发推广并一直沿用到今天。在环孢素之

后, 很多免疫制剂也被研发出来, 并被应用于临床治疗上, 极大促进了器官移植的发展, 到 2006 年年底, 人类已经完成了除大脑以外所有器官的移植^[1]。

现在临床上常规应用的免疫抑制剂主要针对于已经明确了在初始性 T 细胞接触外源性抗原之后的活化及克隆性增殖过程中关键的靶点而设计^[46]。CsA 能够抑制 PHA 等有丝分裂原、anti-CD3 抗体及同种异体抗原刺激引起的 T 细胞活化和混合淋巴细胞反应。这种抑制作用呈现剂量依赖性, 并且主要发生在细胞激活的早期, 即 T 细胞受到刺激后的 0~4h, 抑制 T 细胞从 G0 期进入 G1 期或从 DNA 合成前期进入合成期。在激活过程的后期 (48h 后) 再应用 CsA 并不能阻止 T 细胞增殖和 DNA 合成^[47-50]。CsA 主要用于肾、肝、心、肺、骨髓移植的抗排异反应, 可与肾上腺皮质激素或其他免疫抑制剂合用, 也可用于治疗类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、肾病型慢性肾炎、自身溶血性贫血、银屑病、葡萄膜炎等自身免疫性疾病^[51-53]。

众所周知 T 细胞受体的激活是记忆性 T 细胞活化的必须条件之一, 而钙神经素阻断剂则能够特异性靶向阻断 T 细胞受体的激活过程^[46]。从这种意义上讲, 钙神经素阻断剂例如 CsA、FK506, 具有抑制记忆性 T 细胞活化的潜力。然而据报道 CD8⁺ 记忆性 T 细胞被 anti-CD3 抗体再次激活时炎症因子的释放只有钙神经素阻断剂可以抑制, 而雷帕霉素、MMF、氢化可的松等药物则无此作用^[54]。还有人指出, CsA 在 T 细胞效应阶段的初始阶段可以促进 T 细胞向记忆性阶段分化^[55]。而在供者特异性记忆性 T 细胞介导的移植排斥反应模型当中, 钙神经素阻断剂对二次移植排斥反应却几乎没有抑制作用^[56]。总而言之, 这些临床一线免疫抑制剂对记忆性 T 细胞大多没有很好的抑制作用^[9], 使记忆性 T 细胞成为延长移植体初次及再次移植存活时间的最大障碍。

1.3.2 共刺激分子阻断剂

移植器官的免疫耐受是器官移植的终极目标。阻断 T 细胞识别的共刺激分子通路, 是实现长期移植存活, 并可能导致供体特异性耐受极有前景的方法^[57-60]。依赖于共刺激分子阻断剂基础的诱导移植耐受治疗方案通常仅对初次移植且只存在初始性 T 细胞的机体有良好效果。但是, 由于记忆性 T 细胞的激活相对于初始性 T 细胞需要较少的抗原及共刺激分子通路的限制, 所以共刺激分子阻断剂通常对记忆性 T 细胞的激活几乎没有作用^[6,8]。

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库